UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 1973 **THESE** N° 91

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'état)

par

Mr LEREBOUR Florent

Né le 19 juillet 1947 à Bobo-Dioulasso (Hte Volta)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

TITRE

Les anticoagulants chez le sujet agé - Ses indications, contre indications - Résultats d'une enquête effectuée auprès de médecins praticiens.

Président : M. Le Professeur P. BERTHAUX

UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Année 1973 **THESE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'état)

par

Mr LEREBOUR Florent

Né le 19 juillet 1947 à Bobo-Dioulasso (Hte Volta)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

TITRE

Les anticoagulants chez le sujet agé - Ses indications, contre indications - Résultats d'une enquête effectuée auprès de médecins praticiens.

Président : M. Le Professeur P. BERTHAUX

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma femme

A mes parents

A mes beaux parents

A tous les membres de ma famille

A tous les membres de ma belle-famille

A Monsieur le Professeur Paul BERTHAUX

Professeur de Pathologie Générale et

Expérimentale à la Faculté de Médecine

Pitié-Salpétrière

qui nous a fait le grand honneur de

présider cette thèse.

A Monsieur le Professeur Jean VIGNALOU

Médecin des Hôpitaux

Professeur Agrégé à la Faculté de

Médecine de Paris

qui nous a inspiré ce travail

A monsieur le Docteur Claude BARRE

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris

qui nous a fait progresser pas à pas

dans ce travail.

A Monsieur le Professeur Jean DALAYEUN

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

A Monsieur le Docteur Gérard COLLIN DE L'HORTET

Ancien Chef de Clinique des Hôpitaux de Paris

en reconnaissance de leur enseignement

enrichissant prodigué à l'Hôpital Suisse de Paris.

A Monsieur le Docteur Yves JOUSSAUME

A Monsieur le Docteur Gérard PAGE

en reconnaissance d'une association prochaine.

SOMMAIRE

- Introduction p. 1
- Physiologie de l'Hémostase p. 3
- Les inhibiteurs de la coagulation p. 9
- Surveillance du traitement anti-coagulant chez le sujet âgé p. 17
- L'enquête - theme - resultats p. 1[illegible]
- Indications du traitement anti-coagulant chez le sujet âgé p. 31
- Contre-indications du traitement A.C. chez le sujet âgé p. 4[illegible]
- Les Accidents du traitement A.C. chez le sujet âgé p. 47
- Conduite générale du traitement A.C. chez le sujet âgé p. 60
- Conclusion p. 6[illegible]
- Bibliographie p. 6[illegible]

INTRODUCTION

Ce travail nous a été suggéré à la suite des "Journées de Gériatrie d'Ivry"; d'octobre 1972, consacrées à l'étude des anticoagulants chez les sujets âgés. Il consiste en une enquête non statistique portant sur l'opinion des médecins exerçant, soit dans le cadre de la médecine hospitalière, soit en médecine praticienne.

Les résultats obtenus nous ont conduit à certaines réflexions sur les particularités de ces traitements appliqués à cette tranche de vie.

Nous rapportons ici outre un rappel théorique de l'hémostase et de son application à la thérapeutique anticoagulante, les résultats de l'enquête proprement dite, suivies des commentaires qu'elle nous a inspirés.

Chapitre I

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

L'hémostase comprend l'ensemble des phénomènes permettant l'arrêt du saignement provoqué par rupture de la continuité vasculaire.

Le phénomène physiologique fait intervenir :

- le vaisseau,
- les plaquettes,
- les facteurs plasmatiques de la coagulation.

On déduit donc schématiquement trois temps essentiels de l'hémostase :

- un temps vasculaire,
- un temps plaquettaire
- un temps plasmatique.

Les deux premiers groupés en temps endothélioplaquettaire réalisent l'hémostase primaire.

Le temps plasmatique ou coagulation aboutit à la formation ducaillot de fibrine insoluble.

Les deux processus sont déclenchés de façon simultanée et sont interdépendants.

Nous rappelerons schématiquement les étapes de la thrombinoformation, de la fibrinoformation et de la fibrinolyse.

I - La thrombinoformation :

Il s'agit de la transformation de prothrombine en thrombine en présence de calcium ionisé sous l'influence de prothrombinase.

Elle nécessite les étapes préliminaires figurant sur le schéma I et la présence des facteurs suivants :

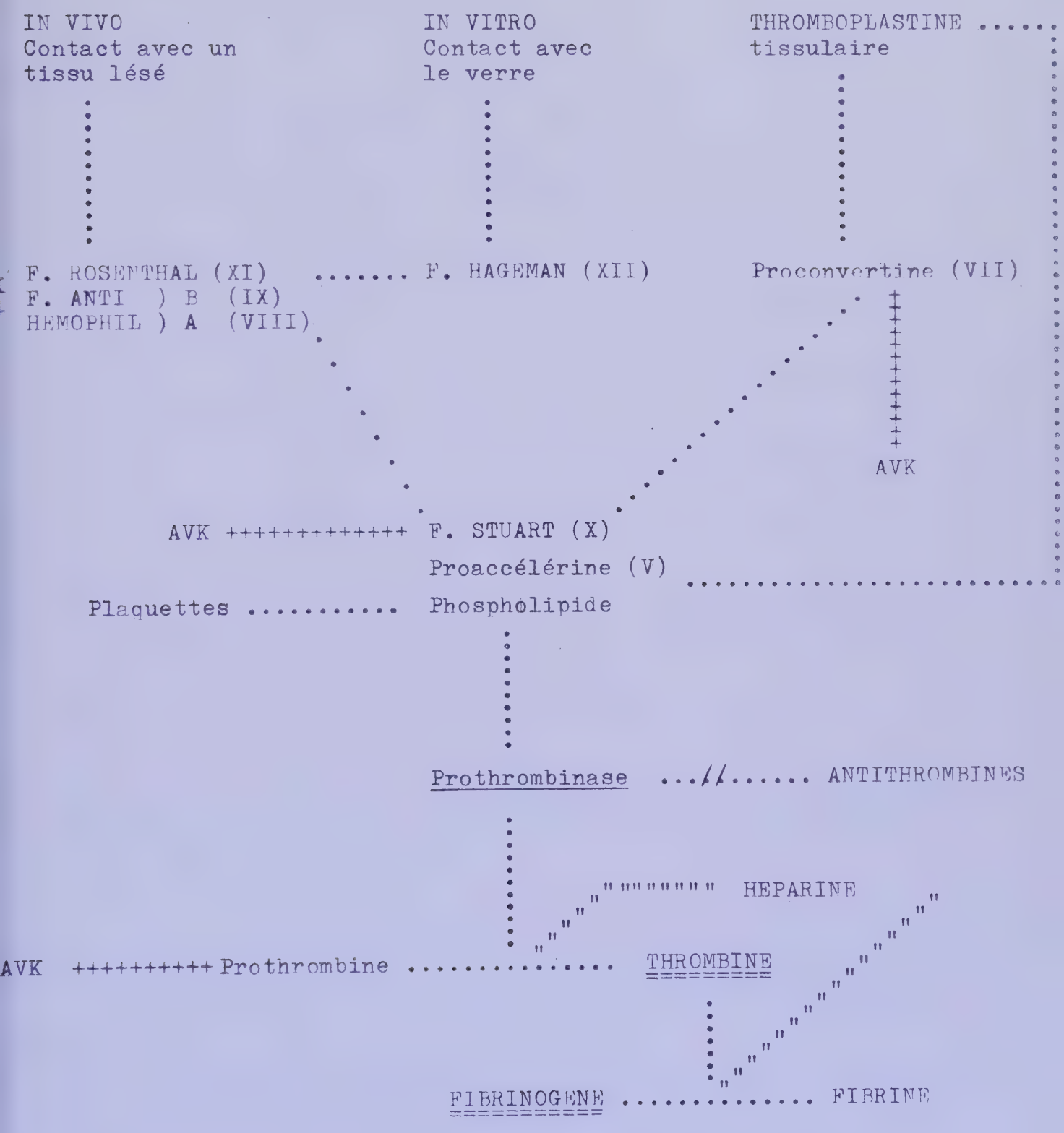

Fig I - Schéma actuel de la coagulation d'après BOUSSER, BILSKI, PASQUIER, ZITTOUN, SAMAMA, BERNADOU, CONARD.

++++++ niveau action des AVK

- Facteur Hageman (XII)
- Facteur Rosenthal (XI)
- Facteur antihémophilique B (IX), synthétisé par le foie en présence de vitamine K
- Facteur antihémophilique A (VIII)
- Proconvertine (VII), synthétisée par le foie en présence de vitamine K
- Proaccélérine (V)
- Facteur de Stuart (X), nécessitant la vitamine K pour sa synthèse hépatique.

La prothrombine est synthétisée par le foie en présence de vitamine K.

Il existe des inhibiteurs de cette réaction :

(l'HEPARINE
(LES DIFFERENTES VARIETES D'ANTITHROMBINES.

II - La fibrinoformation :

Elle consiste en la transformation irréversible du fibrinogène en fibrine sous l'influence de la thrombine.

Elle évolue en trois phases :
- hydrolyse du fibrinogène
- polymensation des monomères obtenus en vue de l'obtention de fibrine soluble
- cohésion de cette fibrine soluble renforcée par le FSF ou facteur stabilisant de la fibrine. L'activation du FSF réclamant la présence de thrombine et de calcium ionisé (cf schéma 2).

III - La fibrinolyse :

Phénomène beaucoup plus tardif, constitue la dernière phase évolutive du caillot. Ce phénomène résulte de la lyse de la fibrine par un enzyme protrolytique, la plasmine, formée à partir d'un précurseur inactif, le plasminogène.

L'activation du plasminogène résulte de l'action des différents activateurs figurant au schéma 3.

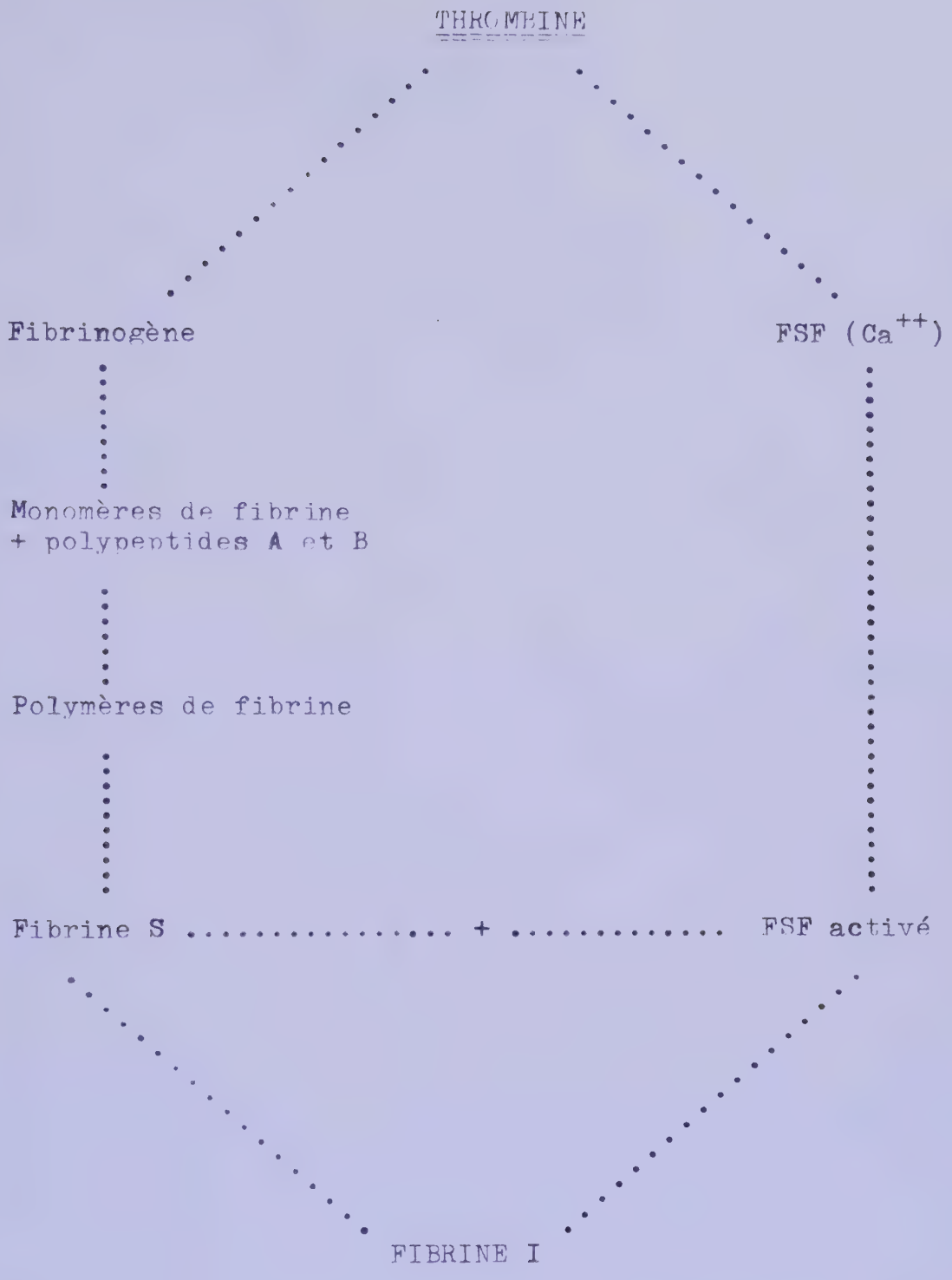

Fig 2 - Schéma de la fibrinoformation d'après BOUSSER, BILSKI, PASQUIER, ZITTOUN, SAMAMA, BERNADOU, CONARD.

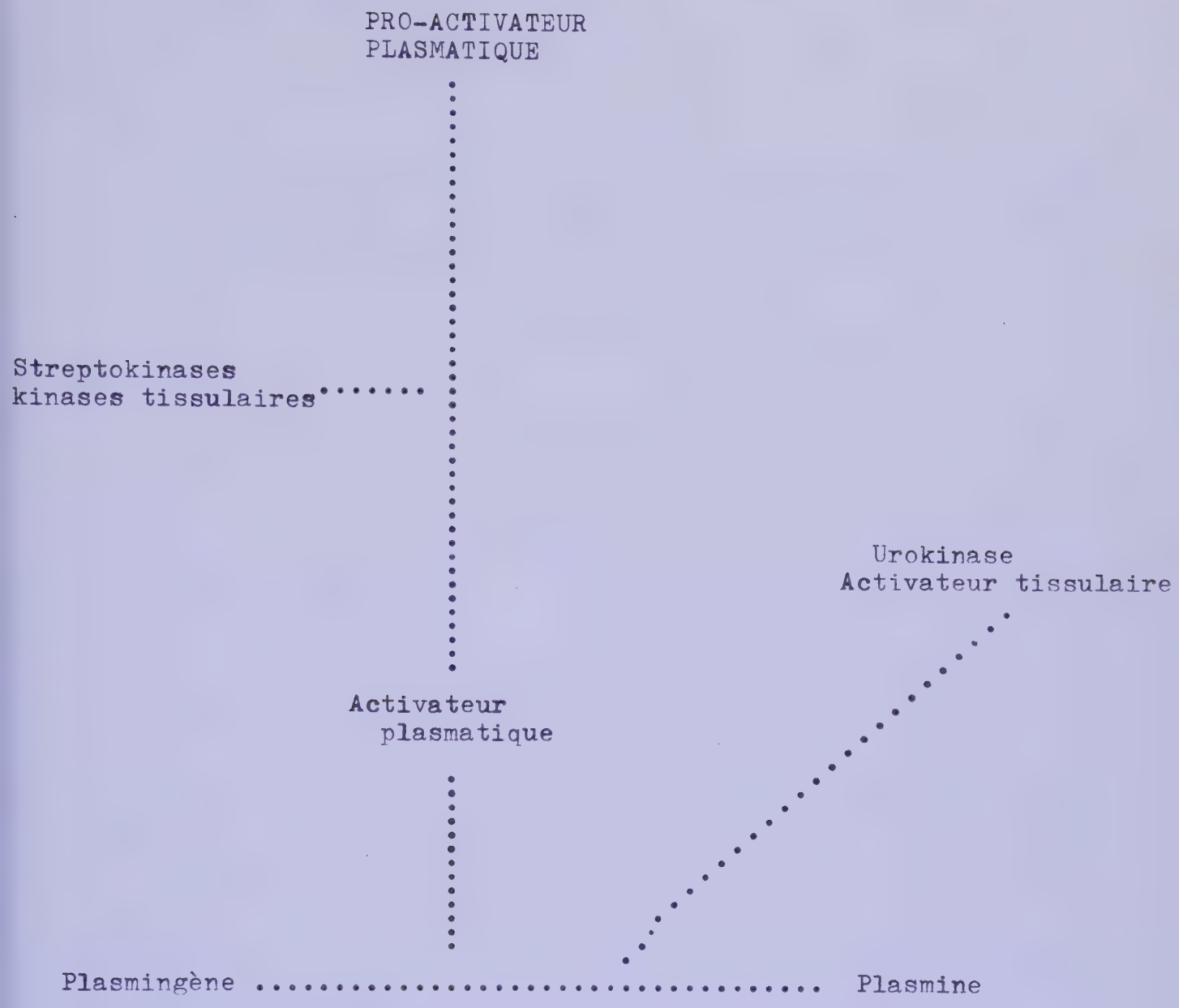

Fig 3 - Schéma de la fibrinolyse d'après Ch. SICOT
Dactylographie DIONNET 1971 - 1972

AU TOTAL, de l'étude de ces différents temps de l'hémostase nous pouvons déduire les mécanismes d'action des inhibiteurs de la coagulation et figurent sur le schéma I les niveaux d'action de l'Héparine et des antivitamines K.

Chapitre II

LES INHIBITEURS DE LA COAGULATION

Nous définirons trois groupes d'inhibiteurs de la coagulation :

I° : Les inhibiteurs physiologiques naturels comprenant :

- l'antithrombine I ou fibrinogène
- l'antithrombine II, cofacteur plasmatique de l'Héparine
- l'antithrombine III présente dans le plasma et le sérum normal.

2° : Inhibiteurs dont le rôle physiologique est discuté à l'état normal :

- l'Héparine, présente en faible quantité dans le sang (0,5 mg pour 100 ml), possède une action antithrombinique doublée d'un effet inhibiteur sur la thromboplastino formation.

3° : Inhibiteurs n'intervenant pas dans l'hémostase normale :

Il s'agit des DICOUMARINIQUES qui perturbent la synthèse hépatique des ubstances qui nécessitent la présence de vitamine K (facteur II, VII, IX, X).

En thérapeutique, deux classes de médicaments anticoagulants sont utilisées :

(l'Héparine
(les antivitamines K

A - L'HEPARINE, est un anticoagulant isolé des poumons du bétail. C'est un acide mucoïtine polysulfurique composé de parties égales de molécules d'acide glycuronique et de N-Methyl-Glucosamine.

L'Héparine allonge le temps de la coagulation sanguine par plusieurs mécanismes.

Elle empêche la transformation de la prothrombine en thrombine, en s'opposant aux thromboplastines (action antithromboplastine).

Elle ralentit la transformation du fibrinogène

en fibrine par antagonisme avec la thrombine (fig I) résultant de l'activation d'une pro-antithrombine (action antithrombine).

Elle diminue l'agglutination des plaquettes.

L'action de l'Héparine est rapide, mais assez brève, elle ne dure que quelques heures.

Outre son action anticoagulante, l'Héparine accélère la résorbtion des exsudats.

Elle est de plus un facteur clarifiant du plasma. Elle éclaircit rapidement le plasma lactescent d'un sujet hyperlipidimique. Elle réduit la taille des lipoprotéines. Elle active la lipoprotéine lipase.

La plus grande partie est détruite dans le foie et 25 pour 100 environ éliminés en nature dans l'urine.

B - ANTI-VITAMINES K :

D'autres substances anticoagulantes se comportent comme des anti-vitamines K. Ce sont les dérivés de la coumarine et de l'indanedione. En 1941, Link et ses collaborateurs ont isolé du mélilot gate, la substance responsable des hémorragies du bétail nourri avec les herbes. Il s'agit d'un dérivé de la coumarine. Plusieurs autres dérivés de la coumarine ont été synthétisés depuis ; le phénylindanedione (phénindione, Pindione) est anticoagulant de même mécanisme appartenant à une autre série chimique (Fig 4).

Les anticoagulants s'opposent à la synthèse hépatique de la prothrombine, des facteurs VII, Stuart et Chritmas (Facteur antihémophilique B, IX) par antagonisme avec la vitamine K. Ils diminuent donc le taux de prothrombine. La surveillance de celui-ci est essentielle au cours de la thérapeutique afin d'éviter les hémorragies.

La vitamine K est un antagoniste mais son action est longue à se faire sentir.

On administre ces anticoagulants per os, leur action n'est pas immédiate comme celle de l'Héparine, mais nécessite un certain temps pour l'épuisement des facteurs présents dans le plasma.

I - DERIVES DE LA DICOUMARINE		
BISHYDROXYCOUMARINE	Anathrombase	Auclair
BISCOUMACETATE D'ETHYLE	(Tromexane	Geigy
	(Ethyldicoumarol	Auclair
	(Stabilène	Auclair
CUMETHAROL	Dicoumoxyl	Derol
CYCLO-COUMAR	Thiocoumar	Valpan
II - DERIVES DE LA COUMARINE		
WARFARINE SODIQUE	Coumadine	Toraude
ACENOCOUMAROL	(Sintrom	Geigy
	(Adoisine	Delalande
III - DERIVES DE L'INDANEDIONE		
PHENINDIONE	Pindione	Oberval
BROMINDIONE	Fluidane	Métadier
ANISINDIONE	Unidone	Unilabo

Malgré la faible solubilité dans l'eau de certains de ces corps, l'absorption gastrointestinale est excellente grâce à la fixation très importante sur les protéines plasmatiques maintenant un gradient de concentration élevé.

Ils sont métabolisés dans le foie par hydroxylation et excrétés par le rein.

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT CHEZ LE SUJET AGE

C'est de la surveillance d'un traitement anticoagulant que dépend la facilité de prescription de ceux-ci en thérapeutique de ville chez le sujet âgé. Car, en effet, il faut se défier tout autant des pseudo-anticoagulations donnant une fausse sécurité, que des surdosages générateurs d'accidents hémorragiques.

Disons de suite qu'aucun test actuek n'est capable à lui seul de donner des indications suffisantes pour éviter hémorragies ou thromboses récidivantes.

Nous opposerons les tests d'alarme hémorragique aux tests d'efficacité. Ils sont variables selon qu'il s'agit d'héparine ou d'antivitamines K.

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT HEPARINIQUE :

- Test d'éfficacité :

Dans le service, nous utilisons le temps de Howell. A la sixième heure après l'injection, on fait une mesure du temps de Howell et la deuxième injection du nyctémère est faite douze heures après la première. Sa dose est calculée en fonction du temps de Howell. Le but recherché est d'obtenir une hypocoagulabilité, non pas double de celle du témoin comme chez l'adulte, mais une fois et demie seulement celle du témoin.

Selon AUDIER, à l'Hôpital de la Timone à Marseille, la surveillance est basée sur le thromboélastogramme, qui, quatre heures après une injection intraveineuse d'héparine doit rester franchement hypocoagulable.

Le dosage de l'héparinémie (RABY) est une méthode précise qui permet de se rendre compte des variations individuelles, mais elle est difficilement applicable en pratique ambulatoire.

SOULIER utilise de préférence le temps de

recalcification du plasma citraté obtenu par décantation en tube ; inclure du sang sédimenté afin de conserver les plaquettes.

- Les tests d'alarme sont en thérapeutique héparinique exactement les mêmes.

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR LES ANTIVITAMINES K :

- tests d'efficacité :

Dans le service nous utilisons le temps de Quick improprement appelé taux de prothrombine (puisqu'il explore l'activité du complexe prothrombinique), et le temps de Howell qui explore globalement la coagulabilité. On admet que le traitement est dangereux lorsque le temps de Quick est en dessous de I5 p I00, et qu'il est efficace pour les temps compris entre 25 et 35 p I00.

Les tests sont faits deux fois par semaine au début du traitement. Lorsque le malade est équilibré, ils sont faits tous les quinze jours. Cet équilibre est en général obtenu chez le sujet âgé avec des doses qui sont de l'ordre du demi ou du trois quart de comprimé.

Dans notre enquête nous voyons que la préférence va également au taux de prothrombine. Le chiffre de 30 % est recherché. Une instabilité très grande de ce taux est remarquée sans qu'il soit possible d'établir une corrélation avec d'autres prises médicamenteuses.

En pratique ambulatoire, les médecins praticiens de notre enquête considèrent l'obtention d'un taux de 20 à 40 p I00 comme efficace.

Cependant, AUDIER, dans la revue "Semaine Thérapeutique" de janvier I967, propose une étude critique du taux de prothrombine? C'est pour lui un test imprecis dont l'inconstance s'observe si l'on fait examiner par des laboratoires différents, des echantillons de sang prélevés sur une même malade. Son explication repose sur le fait que le taux de

prothrombine étudie un facteur non touché par les anti-coagulants, la pro-accélérine. Or cette pro-accélérine est en grande partie responsable des défaillances du taux de prothrombine. Il appuie son argumentation sur une étude de 517 dosages en comparant le taux de prothrombine, au thromboélastogramme pris comme examen de référence. Il constate que pour une valeur de r+k du thromboélastogramme situé entre 30 et 50 mm, c'est-à-dire indiquant l'hypocoagulabilité, les taux de prothrombines varient de 30 à 100 p 100.

Ce n'est pas de plus pour lui, un test d'hypercoagulabilité. Exprimé en pourcentage, il indique une identité entre le sérum normal et le sérum malade, si le taux est de 100 p 100. C'est tout ce que l'on peut affirmer. Donc "un taux de 90 à 100 p 100 ne signifie pas l'hypercoagulabilité et ne doit pas déclencher automatiquement, sans aucun contrôle, le traitement anticoagulant".

Il conclue : "seul un test de coagulation globale peut indiquer l'hypercoagulabilité jusqu'à présent, c'est le thromboélastogramme que nous utilisons".

Et il réserve le taux de prothrombine à un test d'alarme hémorragique.

SOULIER est du même avis, mais estime que le temps de Quick conserve toute sa valeur avec une thromboplastine bien standardisée, facile à trouver dans les commerces.

Pour lui aussi, seul un test global (test de tolérance à l'héparine-thromboélastogramme) permet d'apprécier si la réduction des facteurs surmonte effectivement la tendance à l'hypercoagulabilité. En son absence, le contrôle est aveugle, et il est illusoire de parler de taux de sécurité constant et invariable pour tous.

Aussi, un même taux de 20 p 100 peut être insuffisant chez une femme jeune dans des suites de couches et ne

pouvoir prévenir une complication thrombo-embolique. Ce même taux chez un vieillard atteint d'infarctus du myocarde peut être dangereux.

Et sa conclusion sera la nôtre : pour être utile, un traitement anticoagulant oral doit prodnner une hypocoagulabilité effective. Pour ce faire le taux du complexe prothrombinique doit être ajusté pour chaque malade, et chez un malade donné au cours de l'évolution de telle sorte qu'il soit efficace et non dangereux.

C'est cette fréquence du contrôle du taux de prothrombine que nous retrouvons dans notre enquête.

I médecin : hebdomadaire au début du traitement
I médecin : hebdomadaire pendant les trois premiers mois, bimensuel pendant les trois mois suivants
I médecin : de 8 à 30 jours
2 médecins : tous les 8 à I0 jours
I médecin : hebdomadaire puis mensuel si le taux de prothrombine est stable
I médecin : mensuel

- Test de sécurité :

Il est selon AUDIER basé sur le thrombotest d'Owren. Ce test est précocément perturbé en cas de danger. Ce danger est possible au dessous de I0 p I00, il est imminent au dessous de 8 p I00. Par contre l'hypocoagulabilité est normale entre I0 et 20 p I00.

SURVEILLANCE D'UN TRAITEMENT AU LONG COURS :

En plus des examens déjà cités ici, il en est un qu'on ne saurait oublier dans un traitement anticoagulant au long cours, la numération formule sanguine, accompagnée d'une mesure de l'hématocrite. C'est qu'en effet un des risques de cette thérapeutique est l'hémorragie.

Nous y reviendrons.

Cette hémorragie peut ne pas être bruyante, et n'entraîner qu'une spoliation sanguine qui aboutit à une anémie hypochrome, essentielle à déceler, d'où la règle souvent méconnue de contrôler régulièrement la formule sanguine et l'hémoglobine d'un sujet soumis au traitement anticoagulant prolongé (pas aussi souvent que le taux de prothrombine, mais régulièrement).

L'ENQUETE

- Son thème
- Résultats obtenus.

Cette enquête, rappelons-le ici, n'a pas de valeur statistique. Elle a été établie par correspondance auprès de chefs de services hospitaliers de province s'étant adressés soit à leurs collaborateurs directs, soit à des médecins omnipraticiens n'exerçant pas à l'hôpital.

Nous tenons donc à remercier tout spécialement ici les

Professeurs PASQUIER et CHAPUY de Lyon,
Professeur CUNY de Nancy,
Docteurs DENAEUX et DEFRANGE d'Amiens,
Professeur FRESNEAU d'Angers,
Professeur GRAUX et Docteur KNOCKAERT de Lille,
Docteur LANNEY de Courten de Grenoble,
Professeur BALMES de Nîmes Montpelier.

Divers modèles de questionnaire ont été proposés. Nous les reproduirons ici.

QUESTIONNAIRE Modèle n° I

I) Utilisez-vous les anticoagulants chez les personnes âgées : _____

II) Quels anticoagulants ?

A) les antivitamines K : _____

a) les coumariniques et leurs dérivés (dicoumarol, tromexane, dicoumoxyl, thyocoumar, sintron, coumadine : _____

_____

b) les dérivés de l'indione-dione (pindione, fluidone, unidone : _____

B) l'héparine ?

voie I.V. en perfusion et en injection discontinues : _____

III) Sur quels diagnostics ?

angor : _____

infarctus : _____

embolie, phlébite : _____

athérosclérose : _____

trouble du rythme : _____

IV) faites-vous un bref bilan de l'hémostase avant la prescription

d'un anticoagulant : _____

(plaquettes temps de saignement) _____

V) Utilisez-vous les anticoagulants au long cours (+ de deux ans) chez un vieillard ?

_____

VI) Faites-vous une RX systématique de l'estomac avant de prescrire un traitement antic. au long cours : _____

VII) Prescrivez-vous des antic. chez les personnes âgées atteintes de

cirrhose : _____

affection prostatique : _____

sujets dénutris : _____

sujets en insuffisance rénale : _____

sujets en H.T.A. : _____

sujets diabétiques : _____

QUESTIONNAIRE Modèle I
(suite)

VIII) Tenez-vous compte des conditions sociales, psychologiques dans la décision de prescrire un traitement anticoagulant au long cours chez un malade non hospitalisé ? _____

IX) A quelles doses utilisez-vous les antic. ? _____

_____

X) Quels sont vos moyens de contrôle ?

- temps de coagulation globale : _____
- temps de Howell : _____
- test de tolérance à l'Héparine : _____
- hromboélastogramme : _____
- taux de prothrombine : _____
- test d'Owren : _____

XI) Pour les antivitamines K, quels tests utilisez-vous ?

_____

a) T.P. (ou test de Owren) seul : _____

b) T.P. (ou test d'Owren) + un des test de coagulabilité globale : _____

XII) Adaptez-vous les doses des antic. lorsque vous prescrivez par ailleurs

a) des médicaments antogoniques (barbituriques): ___

_____

b) des médicaments potentialisateurs (lipavlon, phénylbutazone, aspirine) : _____

XIII) Quelle est la durée habituelle des traitements ? ___

_____

XIV) Avez-vous observé des phénomènes de "rebond" à l'arrêt d'un traitement antic. ? _____

XV) Utilisez-vous les antic. comme moyen de diagnostic ?

hémorragie digestive par ulcus ? _____

hématurie par cancer ou tuberculose ? _____

XVI) Quand vous décidez l'arrêt les antic. quelle conduite tenez-vous ?

arrêt progressif : _____

arrêt brusque : _____

XVII) Avez-vous des échecs ou des accidents ? _____

QUESTIONNAIRE Modèle n°I

(suite)

Si oui lesquels et pour quels médicaments ?

a) accidents hémorragiques :

gingivorragies : _____

épistaxis : _____

écchymoses : _____

hématuries : _____

hématomes (plancher buccal, grand droit) : _____

accidents hémorragiques cérébroméningés : _____

hémopéricarde : _____

hémothorax : _____

hémorragies digestives : _____

hémoragie bilatérale des surrénales : _____

b) accidents en dehors des hémorragies :

alopécie : _____

fractures spontanées : _____

schock : _____

éruption cutanée : _____

intolérance gastrique : _____

agranulocytose : _____

accidents rénaux : _____

nécrose cutanée : _____

Avez-vous une observation à nous communiquer brièvement.

Quelle est votre conclusion personnelle sur l'efficacité, la toxicité des anticoagulants chez les personnes âgées de plus de 70 ans ?

MERCI

TRAITEMENT ANTICOAGULANT EN GERIATRIE

1° Utilisez-vous facilement les médications anticoagulantes chez un sujet âgé de plus de 70 ans ?

OUI NON (Barrez la mention inutile)

2° Si oui, quelles sont vos indications ?

a) cardio-vasculaires

- insuffisance coronaire chronique
- infarctus du myocarde
- cardiopathie emboligène
- insuffisance cardiaque chez un sujet alité
- trouble du rythme (arythmie complète)
- artérite des membres inférieurs
- thrombose veineuse : superficielle
  profonde

b) respiratoires

- embolie pulmonaire

c) cérébrales

- insuffisance circulatoire cérébrale : carotidienne
  vertébro-basilaire
- ictus hémiplégique

d) autres indications

3° Quels anticoagulants utilisez-vous habituellement ?

a) l'héparine

- voie intraveineuse
- voie sous-cutanée : calciparine

b) antivitamines K

- laquelle ? (nom de la spécialité couramment utilisée)
- cette antivitamine K est-elle utilisée :
  seule
  en relai avec l'héparine
- quel taux de prothrombine jugez-vous nécessaire pour considérer le traitement comme efficace ?

4° Avez-vous eu des incidents ou accidents en cours de traitement ?

a) lesquels ?

b) avez-vous dû interrompre la thérapeutique ?

5° Quelle impression retirez-vous de l'utilisation des anticoagulants en gériatrie ?

6° Si vous n'utilisez pas les anticoagulants, quelles sont vos contre-indications ?

- l'âge
- l'état général du patient
- etc....

RESULTATS DE L'ENQUETE

QUESTION N° I : Utilisez-vous les anticoagulants chez les personnes âgées ?

HOPITAL	VILLE
85	47

QUESTION N° 2 : Quels anticoagulants utilisez-vous ?

		HOPITAL	VILLE
AVK	Phénylindione Dione	46	2I
	Dicoumarine	35	24
HEPARINE		résultats difficilement interprétables	I6

QUESTION N° 3 : Indications des anticoagulants chez le sujet âgé.

	VILLE	HOPITAL
Angor	5	
Infarctus	I9	5
Embolie - Phlébite	I5	6
Athériosclérose Artérite	4	7
Troubles du rythme	5	I
Goutte	I	
Ictus		2
Insuffisance vertébro-basilaire		I
Prophylaxie		63

QUESTION N° 4 : Contre-indications des anticoagulants chez le sujet âgé.

	VILLE
Affection prostatique	4
Denutrition	7
Insuffisance rénale	
Hypertension artérielle	I4
Diabète	5
Age	3
Surveillance difficile	I5
Cirrhose	

QUESTION N° 5 : Moyens de surveillance.

T. coagulation globale	I
T. Howell	8
T T H	6
Thromboélastogramme	2
T.P.	22
Test d'Owren	I2

QUESTION N° 6 : Accidents des anticoagulants.

Gingivorragies	6	HEMORRAGIES
Epistaxis	9	
Ecchymose	8	
Hématurie	I7	
Hématome	7	
Accident hémorragique cérébral	3	
Hémopéricarde	2	
Hémothorax	I	
Hémorragie digestive	I3	
Hémorragie bilatérale des surrénales		
Alopécie		
F. spontané		
choc		
éruption	5	
intolérance gastrique	6	
Agranulocytose		
Acc. rénaux	I	
Nécrose cutanée	3	

LES INDICATIONS DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT CHEZ LE SUJET AGE

Nos diverses enquêtes menées il nous est possible maintenant d'en tirer certaines conclusions.

Nous considérerons tout d'abord le problème de l'utilisation comparative des anticoagulants en thérapeutique de ville et en thérapeutique hospitalière. Dans ce deuxième cas la prescription est beaucoup plus fréquente que dans l'autre. Dans un cas la surveillance est également plus facile que dans l'autre.

Nous y reviendrons.

LE CHOIX DE L'ANTICOAGULANT :

Il dépend biensûr de l'affection en cause, mais également d'un certain nombre d'impératifs à respecter chez le sujet âgé. DRY, rapportant les journées de gériatrie de l'Hospice d'Ivry d'octobre 1967, écrit : "il nous paraît légitime d'utiliser chez le sujet âgé uniquement des médicaments dont l'action et l'élimination sont également rapides".

Cela explique que les médicaments les plus utilisés sont :

- l'Héparine
- la phénylinda ne Dione
- des dérivés coumariniques.

En effet, l'Héparine a une durée d'action très faible. Son effet se manifeste 20 à 30 minutes après son injection intraveineuse. Il se maintient pendant quatre à cinq heures, parfois plus, si la dose injectée est élevée. Cette action peut à tout moment être neutralisée par l'injection intraveineuse de sulfate de prolamine à I % (I cc inhibant environ I500 ui d'Héparine).

Cette rapidité d'action impose le recours à l'Héparine chaque fois qu'une hypocoagulabilité sanguine devra être obtenue d'urgence.

Le tromexane répond également à ce critère métabdique. Son absorption est rapide. Il apparaît dans le plasma une heure après l'ingestion. Son élimination est également rapide puisqu'il n'est plus décelable dans le plasma au bout de huit heures. Son maximum d'action se situe vers la 24e heure.

La phénylindane dione possède des propriétés voisines de celles du tromexane, absorption et élimination très légèrement plus lente, mais tolérance digestive très supérieure.

Aussi, 2I médecins utilisent dans notre enquête les dérivés de la phényl indione dione ; 24 les dérivés coumariniques se répartissant de la façon suivante :

- Tromexane : I2
- Sintrom : 7
- Coumadine : 5
- Dicoumarol : 3
- Dicoumoxyl : I
- Thyomucar : I

Le professeur CONY rapporte que dans la région de Nancy, tous les médecins praticiens auxquels il a adressé un questionnaire administrent les antivitamines K.

Dans notre service la préférence va au Pindione et à la Tromexane pour les raisons que nous avons exposées.

DUREES D'ACTION COMPAREES DES ANTIVITAMINES K APRES DOSE UNIQUE EFFICACE

ACTIONS	TEMPS DE LATENCE (en heures)	ABAISSEMENT MAXIMUM DU TAUX DE PROTHROMBINE (en heures)	NORMALISATION (en jours)	MEDICAMENTS
pide et courte	4 à 6	24 à 36	3	Tromexane Pindione
termédiaire mi-rapide	6 à I2	36 à 48	4	Sintrom Unidone Dicoumoxyl Thiocoumar Adoisine
Retardée et prolongée	I2 à 24	48 à 72	5 à 6	Fluidane Coumadine Anathrombase

Il nous faut ici avant d'analyser les résultats souligner une notion capitale :

Ces traitement ont un but préventif et non curatif. Il s cherchent à prévenir l'apparition ou empêcher l'extension d'une thrombose veineuse, artérielle ou cardiaque, mais ce n'est pas un traitement thrombolytique.

Rappelons le rapport de C.BARRE aux journées de gériatrie de juin 72 : "les anticoagulants agissent sur les facteurs sanguins de la thrombose et non sur d'autres facteurs aussi importants dans le déclenchement d'une thrombose. Il suffit de rappeler le rôle capital dans la genèse des thromboses de la stase, des altérations pariétales, des éléments figurés en particulier des plaquettes ; et ceci explique le résultat différent obtenu par le traitement anticoagulant,

- dans les thromboses veineuses, dans l'embolie pulmonaire
- dans les thromboses artérielles où l'athérome, l'agrégation plaquettaire sont plus importantes chez le sujet âgé.

Dans notre enquête deux indications thérapeutiques dominent :

- la maladie thrombo-embolique
- l'infarctus.

La première répond beaucoup plus que la seconde au caractère préventif du traitement anticoagulant. C'est la raison pour laquelle dans l'ensemble de la littérature elle reste l'indication de choix.

I° : LA MALADIE THROMBO-EMBOLITIQUE

Selon DRY, c'est la plus sûre indication du traitement anticoagulant : la conduite du traitement est alors réalisée comme chez l'adulte, le traitement n'étant justifié que si la mobilisation du malade peut-être assurée dès l'hypocoagulabilité obtenue.

Selon Ph. TIBAULT, la maladie thrombo-embolique constitue la deuxième sinon la première grande indication de la thérapeutique anticoagulante, et il semble bien établi qu'un grand nombre d'embolies sont actuellement raréfiées. C'est par exemple, le cas des embolies de la régularisation des fibrillations auriculaires. Il n'en est cependant pas ainsi dans tous les domaines, et les localisations artérielles résistent souvent aux anticoagulants, lesquels se révèlent moins actifs que la contention pour prévenir les embols et les thromboses secondaires aux varices.

Nous considérons parallèlement dans le service la survenue d'une phlébite comme une indication formelle du traitement anticoagulant, et cela de part la fréquence même de la maladie thrombo-embolique ; on connaît en effet le nombre d'embolies pulmonaires découvertes à l'autopsie alors que cliniquement elles n'avaient jamais fait parler d'elles. Elles sont la complication majeure de toutes les maladies qui entraînent une invalidité même temporaire. Elles sont souvent une cause de mort, d'où l'importance de la prévention chaque fois qu'elle peut être redoutée. Celle-ci permet alors une mobilisation précoce dès l'hypocoagulabilité.

De plus nous étendons dans le service cette indication à toutes les circonstances favorisant la survenue d'une thrombose veineuse : tout alitement d'un sujet âgé à condition qu'il soit bref devrait conduire à un traitement anticoagulant.

Cette attituse est reprise dans notre enquête par le centre de rééducation de personnes âgées de Bainville sur Madon qui rapporte 63 cas de traitement préventif à la suite d'interventions orthopédiques : prothèse (hanche-tête fémorale), ostéosynthèse.

2° : L'INFARCTUS

Si l'indication de la maladie thrombo-embolique fait l'unanimité, celle de l'infarctus est plus discrète. Dans notre enquête, elle réalise, là encore, une indication de choix. Elle est le reflet de l'opinion formulée par CHAUEZ, aux Etats Unis, rapportant les résultats du traitement de 100 infarctus du myocarde chez les sujets âgés. Deux groupes de malades ont été étudiés : l'un mis aux anticoagulants, l'autre traité sans anticoagulant. La mortalité est de 15 % dans le premier groupe, et de 75 % dans le second.

LENEGRE et BEAUMONT publient des résultats plus favorables encore : 10 % de morts dans un groupe de 71 cas traités, 39 % de morts dans un groupe de 96 cas non traités.

Mais la contreverse tient au fait qu'à la phase d'hypercoagulabilité suit une phase d'hypocoagulabilité secondaire durant une semaine environ, préiode pendant laquelle la prescription d'un anticoagulant peut être discutable. Durant cette période LENEGRE et BEAUMONT ne donnent pas de traitement ou un traitement très prudent en suivant au laboratoire la coagulabilité du malade.

De plus, dans ce cas, il s'agit d'une thrombose déjà constituée, et nous avons vu que les anticoagulants étudiés n'ont pas de rôle curatif, mais bien un rôle préventif. Leur emploi dans l'infarctus du myocarde ne peut dissoudre un caillot mais en limiter l'extension, ce qui, à notre avis, est déjà une indication suffisante.

Nous citerons à ce propos les résultats d'une enquête en cours dans le service sur l'indication des anticoagulants en pathologie artérielle. Onze precription ont été retenues. Dix d'entre elles sont au traitement depuis au moins un an. Dans neuf cas, l'extension de la thrombose a été prouvée. Le dernier cas est encore plus significatif. Il s'agit d'un sujet ayant été traité pendant six mois par les anticoagulants. A l'arrêt du traitement il a présenté un nouvel infarctus.

Cet exemple fait d'ailleurs apparaître le problème de la durée du traitement anticoagulant chez le sujet âgé.

DRY pense que la durée d'un tel traitement dans l'indication considére doit être limitée. Il oppose à ce sujet deux catégories de malade. Ceux dont le traitement est ambulatoire, et ceux qui sont condamnés à l'alitement prolongé Dans le premier la durée du traitement doit être limitée au minimum possible, étant donné que le bénéfice d'un traitement de longue durée n'est pas absolument prouvé. Dans le deuxième le problème est plus délicat en ce sens que l'arrêt du traitement anticoagulant risque de s'accompagner de nouvelles thromboses. Cependant, inversement les thrombose peuvent apparaître chez les sujets alités et soumis au traitement anticoagulant à titre préventif.

Il conclut : "Puisque le bénéfice du traitement est incertain et qu'il fait courir au malade un risque non négligeable, nous pensons que là encore, il est souhaitable de limiter dans ce temps le traitement anticoagulant".

Ph. THIBAULT fait également remarquer qu'il existe un malaise en ce qui concerne le traitement au long cours, tenant au fait que les statistiques ne précisent pas toujours le type la dose et les modalités d'emploi des anticoagulants utilisés, et dont les modes d'action différent grandement. Pour lui, il faut tenir compte du fait que les règles d'efficacité dans la relation triangulaire malade-médecin-laboratoire ne sont peut-être pas observées dans environ 50 p 100 des cas, si bien que le traitement, alors illusoire, représente une fausse sécurité.

Dans le service nous pensons que l'intérêt des anticoagulants est manifeste dans les premières semaines de l'infarctus. L'intérêt du traitement prolongé est discutable et l'ensemble des résultats permet de conclure qu'après 60 ans, il ne parait pas diminuer la fréquence des récidives et la mortalité.

Mais il ne s'agit là que d'un résultat statistique dans lequel sont associés et les bons cas -par exemple un malade docile ayant un traitement bien équilibré et bien suivi, et qui en tire bénéfice- et les mauvais cas.

Nous résumerons ce débat sur l'indication des anticoagulants dans l'infarctus par quelques réflexions de médecins interrogés dans notre enquête.

"Je limite ce traitement aux phlébites, embolies pulmonaires et parfois à l'infarctus".

"Il faut bien connaître son malade et n'utiliser les anticoagulants qu'en cas d'absolue nécessité, à mon avis : infarctus coronarien sévère".

Le Professeur KNOCKAERT signale encore que dans l'indication de l'infarctus cinq de ses correspondants n'utilisent pas du tout les anticoagulants, treize sont des prescripteurs occasionnels ou habituels, mais sept seulement utilisent les antivitamines K pendant six mois, un an ou davantage, un cas d'utilisation non stop.

3° : L'ANGOR

Il s'agit là d'une indication qui rejoint un peu la précédente, pouvant être considérée comme une indication préventive de l'infarctus du myocarde. La contreverse est donc aussi grande. Pour DRY dans l'ensemble de tels cas ne méritent pas d'être soumis à la thérapeutique anticoagulante.

Dans notre enquête nous l'avons vu, cinq médecins utilisent ce traitement dans cette indication.

4° : LES TROUBLES DU RYTHME

C'est encore une indication découlant des précédentes. On connaît en effet le risque de migration embolique lors de la régularisation des fibrillations auriculaires par exemple.

Lors du congrès de gériatrie d'Ivry en octobre 1967, il faut rapporter que la mise en route d'une thérapeutique tonicardiaque en particulier chez les malades atteints de troubles du rythme, constitue une bonne indication. Et ceci compte tenu du fait que le risque d'embolie artérielle est grand chez les malades en arythmie complète régularisée par la Digitaline. Le risque est maximum au moment du retour au rythme sinusal.

Cette indaction rejoint d'ailleurs celle de l'insuffisance cardiaque car elle réunit :

- le ralentissement circulatoire,
- le repos, si ce n'est l'alitement et l'écrasement des veines du mollet,
- quelquefois l'emploi des diurétiques.

Nous reviendrons d'ailleurs ultérieurement sur les problèmes posés par l'association diurétiques-anticoagulants.

BARRE déclare d'ailleurs que tous ces éléments auxquels s'ajoutent une fibrillation auriculaire augmentent le risque d'embolie pulmonaire, et justifient la mise en route du traitement anticoagulant.

"Etant donné la fréquence des embolies en de telles circonstances, étant donné la difficulté de reconnaître une embolie au milieu du tableau d'une insuffisance cardiaque, il est préférable d'avoir instauré de principe ce traitement au même titre que les autres éléments du traitement classique : digitaliques, diurétiques, régime désodé".

5° : LES ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX

Les résultats de notre enquête montrent que c'est là une indication considérée en pratique hospitalière, non retenue en médecine de ville. L'étude de littérature nous permet d'essayer de trouver une explication à ce phénomène.

Dans La Presse Médicale (janvier 70) THIBAULT conclue que cette thérapeutique n'occupe qu'un rôle restreint pour le traitement des accidents ischémiques cérébraux.

Son analyse prouve que, compte tenu du grand risque que fait courrir cette thérapeutique, on est conduit à ne pas l'entreprendre chez les sujets âgés, hypertendus insuffisemment coopératifs, et dont le diagnostic d'accident ischémique, et non hémorragique, n'est pas établi avec suffisemment de sécurité.

Pour lui, dans les embolies d'origine cardiaque le traitement immédiat semble utile et justifié lorsque le patient présente un déficit incomplet, sauf s'il s'agit d'un accident cérébral au cours d'une endocardite infectieuse. Cette indication rejoint les considérations signalées plus haut selon lesquelles le traitement préventif au long cours pour les cardiopathies emboligènes constitue l'indication, la plus

clairement établie des anticoagulants.

Dans les accidents ischémiques liés à l'athérome, l'indication thérapeutique peut être valable pour les accidents en voie de constitution, si l'état du patient le permet et si le diagnostic ischémique de l'accident est certain.

L'indication est valable pour les accidents ischémiques transitoires, s'ils s'aggravent en fréquence et en gravité, elle doit être refusée pour les accidents constitués.

Dans notre service nous considérons que le traitement anticoagulant n'a que des indications exceptionnelles dans les ramollissements cérébraux car lorsque l'accident se constitue on peut redouter que l'anticoagulant ne facilite l'hémorragie, il est donc contre-indiqué et dans la prophylaxie des récidives le traitement préventif est discutable.

6° : L'ARTERITE

Notre opinion est que ce traitement n'est pas discuté à la période initiale de constitution de la thrombose. Par contre, étant donné son action sur les plaquettes, il ne serait indiqué que pour éviter la reprise de la thrombose.

7° : ANTICOAGULANTS ET CHIRURGIE

Dans notre enquête le problème a été classé sous la rubrique prophylaxie. L'intervention n'ayant lieu qu'en milieu hospitalier on comprend facilement l'absence de réponse des médecins praticiens. Nous avons déjà parlé des 63 indications hospitalières à la suite d'interventions orthopédiques. Un commentaire s'impose à ce sujet. On constate en fait que les opinions sont divergentes : elles vont de l'utilisation systématique des anticoagulants à dose normale ou réduite, jusqu'à l'abstention systématique (MONOD, BROCA).

En fait, là encore, il conviendrait de poser plus précisément le problème. Celui-ci consiste d'abord à savoir si le traitement anticoagulant assure une prévention absolue des risques de thrombose post opératoire, il ne semble pas que ce soit le cas de façon absolue. Cependant tous les chirurgiens sont d'accord pour affirmer que le nombre de thromboses veineuses post opératoires a diminué depuis l'utilisation des anticoagulants. Sans doute le lever précoce a-t-il également sa part de responsabilité dans cette constatation.

L'attitude ne doit pas être là encore catégorique. Il existe des interventions où les risques thromboliques et emboligènes sont importants : intervention orthopédique, intervention sur le petit bassin. Il ne paraît donc pas légitime de refuser au sujet âgé le bébéfice du traitement anticoagulant sous le seul prétexe de son âge.

CONTRE-INDICATIONS DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT CHEZ LE SUJET AGE

Le problème des indications étant posé il nous faut maintenant analyser celui des affections qui contre-indiquent l'emploi de la thérapeutique anticoagulante.

Un problème capital doit d'abord être soulevé : celui de l'insuffisance hépatocellulaire.

I° : LA CIRRHOSE

Par l'insuffisance hépatique qu'elle implique, elle contre-indique l'emploi des anticoagulants. Ce n'est à vrai dire pas une contre-indication spécifique du sujet âgé, tant on connaît la fréquence de cette affection dans l'ensemble de la population, mais le sujet âgé étant plus sensible que tout eutre à toute prescription, ce cas particulier nous impose à redoubler de prudence. On conçoit en effet aisément la crainte qu'il y a à prescrire un anticoagulant chez un sujet au taux de prothrombine déjà abaissé de part son insuffisance hépatocellulaire.

RAUTUREAU déclare en effet à ce sujet : "L'insuffisant hépatique (mais aussi le vieillard) est sensible à des doses plus faibles que l'adulte normal. Le risque hémorragique étant plus grand chez le cirrhotique, il faut peser les risques d'employer des doses faibles".

Ceci tient au fait que les sujets âgés métabolisent moins bien les médicaments, ont parfois un régime alimentaire carencé soit globalement, soit plus spécifiquement en protéines, ce qui diminue les capacités d'épuration du foie.

De plus, les maladies hépatiques ralentissent de façon très variable selon les cas, l'élimination des médicaments dont l'activité thérapeutique est de ce fait plus prolongée et plus importante. Elles peuvent entraîner également des déviations de leur métabolisme. Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatocellulaire, il est donc nécessaire de selectionner les médicaments et d'adapter leur posologie

2° : L'ULCERE DE L'ESTOMAC

par son risque d'hémorragie inhérant à la prescription d'anticoagulant est la deuxième grande contre-indication de cette prescription.

Nous y reviendrons au chapitre traitant des accidents des anticoagulants.

3° : L'HYPERTENSION ARTERIELLE

De part sa fréquence chez le sujet âgé on comprend aisément qu'elle soulève de nombreux problèmes.

Il semble que l'on puisse se rapporter à cette attitude générale.

Lorsqu'elle est sévère, l'hypertension artérielle est une contre-indication classique, c'est-à-dire lorsque la minima est supérieure à I2 cm de mercure, en effet elle doit faire craindre un accident vasculaire cérébral.

Mais en dehors de ces cas, il faut pour prendre une décision chez le sujet âgé tenir compte :

- du risque que l'on prend à ne pas traiter le malade en balance avec le risque thérapeutique
- de la durée du traitement envisagé. Il est certain qu'en cas d'embolie pulmonaire un traitement de courte durée n'est pas contre-indiqué par une hypertension artérielle stable et bien supportée.

Dans notre enquête, il apparaît que c'est surtout l'hypertension artérielle qui a préoccupé les médecins mais rappelons-le, nous ne saurions oublier ulcus et cirrhose qui constituent des contre-indications formelles et évidentes.

4° : LES RAMOLISSEMENTS CEREBRAUX

Lorsqu'un tel accident est récent il est bien évident qu'il constitue une contre-indication, le risque étant de transformer un ramolissement blanc non hémorragique en ramolissement hémorragique.

En cas d'antécédent plus éloigné la contre-indication n'est plus formelle, nous y reviendrons.

LES ACCIDENTS DES TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS CHEZ LE SUJET AGE

C'est là un chapitre important de cette étude. Il fait ressortir la crainte des médecins praticiens face à la connaissance des accidents qu'ils sont susceptibles de rencontrer.

En tout premier lieu surviennent naturellement les accidents hémorragiques.

I - LES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES

Dans notre enquête 66 accidents hémorragiques ont été relevés. Les 66 accidents ne sont rapportés que par 22 médecins, ce qui signe la haute fréquence de ces accidents.

Les accidents peuvent s'observer au cours d'un traitement bref par l'héparine.

Nous citerons ici deux observations rapportés par le Professeur CUNY.

Observation n°I

Madame B.L. Gabrielle, 9I ans est adressée dans un service de traumatologie pour recevoir une prothèse de Moore. Dans les suites de l'intervention, elle présente des phlébites pour lesquelles elle reçoit une perfusion de I00 mg d'héparine Dans les 24 heures qui suivent cette perfusion, elle présente de nombreux hématomes imposant l'arrêt immédiat de la thérapeutique.

Observation n°2

Madame LEV., I03 ans, hospitalisée pour fracture du col du fémur, est traitée par clou plaque. Dans les suites opératoires, on note l'apparition d'une phlébite. Elle reçoit alors 200 mg d'héparine par voie intraveineuse. Au bout de 24 heures, on observe les mêmes constatations que dans l'observation n°I, imposant l'arrêt immédiat de la thérapeutique.

En fait ces accidents s'observent surtout lors de traitement prolongé par les antivitamines K, car le vieillard est plus

sensible aux antivitamines K que l'adulte.

Cette sensibilité aux antivitamines K peut relever de plusieurs facteurs qui sont en fait très inconstants.

- carence en vitamine K en raison de la diminution de l'apport alimentaire d'un régime mal équilibré ou monotone,

- altération des fonctions hépatiques

+ soit qu'il existe une cirrhose -nous avons déjà considéré ce problème-

+ soit qu'existent seulement des perturbations des fonctions hépatiques comme c'est le cas au cours des défaillances cardiaques où l'augmentation de la pression veineuse peut gêner le fonctionnement hépatique et aboutir à la cirrhose cardiaque.

Ces facteurs qui sont évidemment inconstants peuvent néanmoins expliquer la sensibilité de certains sujets aux antivitamines K.

Quels sont les accidents hémorragiques susceptibles d'être observés ?

A - L'HEMATURIE

C'est incontestablement l'accident le plus fréquent. 17 cas d'hématuries ont été rapportés dans notre enquête, sur 70 accidents hémorragiques, soit 24 % de la totalité de ces accidents hémorragiques.

Nous rapporterons ici une observation décrite par un médecin omnipraticien interrogé dans notre enquête, et que nous considérons comme hautement significative.

Observation n°3

Monsieur DEC, 80 ans, grand fumeur, éthylique, présente de multiples localisations artéritiques au niveau des membres inférieurs ainsi qu'une insuffisance coronarienne.

Pour cette raison il est mis à la Pindione au long cours par un "grand patron" parisien. Son taux de prothrombine est difficilement maintenu aux alentours de 30 p I00. Alors que son taux de prothrombine était à 45 p I00 -ce qui nous l'avons vu est considéré plutôt comme la limite supérieure acceptable- il a présenté des hématuries. Une cystoscopie a été pratiquée qui révéla l'existence d'un cancer vésical localisé. Le malade a été opéré, a subi une cystectomie partielle et va maintenant bien.

Cette observation met bien en évidence un fait capital, qu'il faut avoir toujours à l'esprit : l'hématurie considérée chez l'adulte comme un signe révélateur d'une hypocoagulabilité si le taux de prothrombine est inférieur à 20 p I00, doit être considérée à priori chez le vieillard, comme en rapport avec une lésion de l'appreil urinaire : cancer, lithiase, etc...

Et BARRE déclarait à ce propos lors du congrès de gériatrie d'Ivry de juin 72 : "les accidents hémorragiques redoutables sont dus à des lésions organiques sous jacentes, souvent méconnues et dont le saignement est facilité par l'hypocoagulabilité".

B- LES HEMORRAGIES DIGESTIVES

Dans notre enquête concernant le sujet âgé, elles venaient en 2e position des accidents hémorragiques observés dans une proportion de I8 p I00.

Si l'on considère d'autres statistiques (DEBRAY et LEYNARIOS) on observe des chiffres voisins : 20 p I00.

Le mécanisme de ces hémorragies digestives est double, nous opposerons :

- Les hémorragies par hypocoagulabilité
- Les hémorragies par hypocoagulabilité dite associée (PAOLAGGI)

Dans le premier cas le taux de prothrombine très bas traduit un surdosage de la thérapeutique. Cette hypercoagulabilité est souvent favorisée par une insuffisance hépatique ou rénale, comme nous l'avons vu au début de ce chapitre.

Dans les hémorragies par hypocoagulabilité associée il existe en outre une lésion digestive qui a été le point de départ de l'hémorragie. Nous verrons plus loin que cette hypocoagulabilité associée est d'une extrême fréquence. On y pensera systématiquement si le taux de prothrombine n'est pas trop abaissé. Mais même si le taux de prothrombine est très bas, il faudra rechercher systématiquement une lésion viscérale associée qui a peut être été la cause de l'hémorragie tellement cette association est fréquente.

Pour illustrer ceci nous citerons une observation du Professeur CUNY signalant des hémorragies digestives révélatrices chez une femme de 67 ans d'un cancer de la région sous cardiale.

Selon la statistique de DEBRAY et LEYMARIOS, 58 p 100 des cas d'hémorragies digestives sont dus à une lésion digestive organique.

Les lésions digestives qui peuvent saigner à cause des anticoagulants sont multiples : ulcère, hernie hiatale, gastrite, tumeur bénigne ou maligne, diverticule ; mais ce sont surtout les ulcères gastriques qui prennent la première place par la fréquence des manifestations hémorragiques : 57 p 100 alors que les tumeurs malignes viennent au second rang 29 p 100, toujours semon la statistique de DEBRAY et LEYMARIOS.

Et si l'ulcère est la manifestation hémorragique la plus fréquente, c'est également la plus grave. BARRE rappelle que les hémorragies digestives peuvent être mortelles au moins en ce qui concerne l'ulcus gastrique.

A côté de ces hémorragies extériorisées, il faut opposer celles qui peuvent très bien ne pas s'extérioriser de façon ardente, et où seule une anémie viendra traduire le saignement. C'est un phénomène dont nous avons parlé au chapitre du contrôle d'un traitement anticoagulant, et qui justifie la pratique d'une numération formule sanguine et d'un hématocrite chez un malade soumis à un traitement anticoagulant au long cours. On conçoit en effet la gravité de cette anémie si elle survient par exemple chez un sujet vasculaire et coronarien.

CAS PARTICULIERS :

a) Les ulcères gastro-duodénaux et le traitement anticoagulant

Nous rapporterons ici l'opinion de PAOLAGGI qui pense que les ulcères gastro-duodénaux ne sont pas une contre-indication formelle à la thérapeutique anticoagulante à condition que celui-ci soit impérieusement indiqué, la maladie ulcéreuse pas très évoluée, sous couvert d'un traitement anti-ulcéreux rigoureux, sous couvert également de la plus stricte surveillance et de l'état gastroduodénal et de la thérapeutique anticoagulante. Mais c'est une conduite difficile pleine de dangers et qui impose une vigilance constante.

Et il poursuit son analyse par le problème de l'ulcère qui saigne sous traitement anticoagulant. Son attitude est logique qui est d'interrompre le traitement anticoagulant en même temps que l'on institue un traitement antiulcéreux massif.

Pour nous, rappelons-le, l'ulcère est une contre-indication formelle.

b) Les traitements anticoagulants et les hématomes intramuraux

C'est une forme un peu spéciale que peut revêtir l'hémorragie digestive chez le sujet âgé et sur laquelle on a insisté ces dernières années. Cet hématome siège sur le grêle donne un tableau sub occlusif. C'est donc un diagnostic à évoquer devant une occlusion chez un malade aux anticoagulants. Mais le diagnostic en est difficile avec l'infarctus mésentérique et souvent avec regret on est conduit à intervenir.

La survenue de ces hématomes pose le problème de la poursuite du traitement anticoagulant après leur régression. Certains en effet ont pu observer des hématomes intramuraux à répétition (GOLDFARB).

Nous terminerons cette étude des accidents hémorragiques digestifs par le rappel d'une statistique publiée par C. LABRAM et C. VERREAUX concernant les accidents hémorragiques dus à l'ester éthylique de l'acide oxycoumarinyl acétique (éthyldicoumarol - tromexane) :

A la dose quotidienne de 600 mg, réduits à 450 mg chez les sujets âgés de plus de 70 ans, chez 518 malades les auteurs rapportent :

- I décès pour 2680 jours
- I accident pour I20 mg d'anticoagulant
- I décès pour 803 g
- I accident pour 400 doses quotidiennes
- I décès pour 2700 doses.

C- LES HEMORRAGIES CEREBRALES

Ce sont les accidents les plus redoutés : c'est leur crainte qui fait rejeter les anticoagulants après 70 ans. En fait, il n'est pas prouvé que leur fréquence soit plus grande chez les vieillards que chez les autres.

Nous rapporterons ici à titre d'exemple l'observation que relate un médecin praticien contacté au cours de l'enquête.

Observation n°4

Monsieur X, 86 ans, est traité par les anticoagulants à la suite d'un infarctus du myocarde. Il reçoit successivement une héparinothérapie par voie intraveineuse relayée ensuite par prise orale de Pindione. Tout allant bien, on supprime progressivement la prescription d'anticoagulant (demi comprimé par demi comprimé toutes les semaines pendant un mois environ). Mais sous la pression du malade véritablement obsédé par le risque de refaire un accident ischémique, on est amené à reprendre le traitement anticoagulant sans toutefois exiger un taux de prothrombine entre 20 et 30 p I00, mais entre 40 et 50 p I00. De temps à autre, ce vasculaire, athérioscléreux, hypertendu augmente les doses de lui-même pour "avoir le sang plus fluide". Il présente alors un malaise au volant de sa voiture, peut rentrer chez lui, pour entrer dans le coma en quelques heures, et décéder au bout de 48 heures. La vérification confirmera une hémorragie ventriculaire.

Cet exemple nous montre le sévère pronostic des hémorragies intracrâriennes survenues au cours des traitement anticoagulant.

HAZARD, MIGNOT, GUBLER, et DONART rapportent dix cas de ce genre, hospitalisés en urgence dans leur service, en deux ans et demi, huit sont morts. Toutefois, concluent-ils, la mortalité opératoire et per-opératoire serait réduite de moitié par l'emploi du P.P.S.B. dans le cas où l'intervention neuro-chirurgicale aurait pu être faite d'urgence.

Pour eux plusieurs facteurs étiologiques sont retenus. En premier lieu, des indications thérapeutiques parfois trop larges (âge, hypertension artérielle connue, c'est le cas dans l'observation n°4), puis une surveillance clinique insuffisance dans tous les traitements au long cours, en particulier la survenue d'une hémiplégie, d'une endocardite d'Osler la notion de traumatismes crâniens même minimes (retrouvés trois fois) auraient dû faire interrompre le traitement.

Cette notion de traumatisme crânien, intervenant comme facteur déclenchant est rapporté par de nombreux auteurs.

MAZARS déclare à ce sujet :"Trois points semblent constamment vérifiés à propos de ces localisations hémorragiques :

- une lésion cérébrale pré existante ou un traumatisme crânien sont constamment retrouvés.

- le taux de prothrombine ou le type d'anticoagulant employé est sans influence réelle sur la fréquence des accidents hémorragiques crâno-cérébraux.

- il s'agit en règle générale de suintements sanguins et non d'hémorragies massives par rupture d'un tronc vasculaire.

Il appuie la deuxième remarque d'une constatation : on voit aussi bien une hémorragie sous arachnoïdienne avec un taux de 50 p IOO qu'un hématome sous dural chronique avec un taux de prothrombine maintenu autour de IO p IOO.

Pour lui les hémorragies méningées sous anticoagulants ont un pronostic nettement moins grave que les hémorragies méningées habituelles liées à la rupture d'une malformation. vasculaire, elles sont parmi celles qui offrent le taux de récupération fonctionnelle le plus élevé, sous réserve

bien entendu que les mêmes critères d'urgence soient observés : "les hémorragies cérébrales sont les plus urgentes de toutes les urgences, même quand les malades sont sous anticoagulants".

Et BARRE signale dans ce sens qu'il convient de souligner la gravité de ces accidents, et d'enramener la fréquence à sa juste valeur n'en diminue pas la gravité.

A côté du rôle favorisant du traumatisme crânien il ajoute celui de l'hypertension artérielle mais ce n'est pas, précise-t-il une particularité du sujet âgé.

D - LES AUTRES ACCIDENTS HEMORRAGIQUES

se répartissent en : Epistaxis
Ecchymose
Gingivorragies
Hémopéricarde
Hémorragie bilatérale des surrénales

On les dit plus fréquentes chez le sujet âgé que chez l'adulte.

Nous retenons simplement ici à titre d'illustration une observation publiée par l'équipe canadienne FLASSEN et MURPHY.

Observation n°5

Il s'agit d'un homme de 74 ans, insuffisant cardiaque traité par l'héparine discontinue (200 mg à 300 mg par jour) pour une phlébite superficielle qui ne rétrocédait pas au bout de six jours de traitement. Il eut probablement au terme de ce délai un infarctus du myocarde qui précéda de 36 heures une douleur lombaire avec ballonnement abdominal, et chute de la tension artérielle. On porta le diagnostic d'hématome rétropéritonéal, mais on retrouva par la suite une chute du sodium et du chlore sanguin, une élévation du potassium, un effondrement du taux des I7CS et I7 OH urinaires.

Au bout de trois semaines le diagnostic d'hématome bilatéral des surrénales fut porté, bien qu'il y eut une réponse modérée après ACTH, mais l'état général fut rapidement et nettement amélioré par la cortisonothérapie. Le patient continuait d'aller bien quelques mois plus tard avec 37,5 mg de cortisone et 0,I mg de 9 alpha-fluoro-hydrocortisone.

En l'absence heureusement de vérification anatomique on ne sait si l'hématome, très probable, est uni ou bilatéral. Il semble incomplet et peut-être même en régression.

PAOLAGGI rapporte lui un cas d'hématome intrasplénique chez un sujet surdosé en anticoagulants, l'hématome ayant été provoqué par des efforts de toux qui avaient joué le rôle de traumatisme splénique.

On a observé de même des hématomes intrahépatique au cours de la thérapeutique anticoagulante.

AU TOTAL :

De l'ensemble de ces observations se rapportant aux accidents hémorragiques des anticoagulants, il ressort que ce sont les complications les plus importantes et les plus graves. Elles sont souvent le fait d'une lésion associée qui se met à saigner à la faveur de l'hypocoagulabilité thérapeutique.

II - LES ACCIDENTS NON HEMORRAGIQUES DES ANTICOAGULANTS

Ils sont beaucoup moins fréquents que les précédents. Notre statistique en relève : I0 contre 70 dans l'autre cas.

Les accidents cutanés semblent en représenter la plus grande partie. Ils vont de la simple éruption cutanée (5 cas) à la nécrose cutanée (3 cas).

Nous trouvons dans la littérature une observation relatant un tel accident. Elle est décrite par LARCAN, BERTRAND, RICHON, CALAMAI.

Observation n°5

Monsieur Joseph L.; 76 ans, est un sujet ayant présenté en I96I un tableau clinique évocateur d'une embolie artérielle du membre supérieur droit ; hospitalisé à nouveau en I965 pour un tableau d'ischémie artérielle des membres inférieurs et du membre supérieur gauche. Il subit une embolectomie aortico-iliaque et humérale. Les résultats sont bons. Dans les suites apparaît une hépatite d'innoculation puis s'installe une arythmie complète lente. On décide le 25 novembre un traitement régulateur par cardioquine sous couvert d'antivitamine K. Le traitement par cardioquine est suspendu et seul le traitement anticoagulant (Phénylindione dione) est maintenu.

Revu le 2 décembre I966 pour oedèmes des membres inférieurs et manifestations périphériques disséminées, revêtant à certains endroits une allure nécrotique et à d'autres une allure nettement bulleuse, on demande l'arrêt de l'antivitamine K. Mais celle-ci doit être reprise lors de la tentative de réduction électrique de l'arythmie. On observe alors la réapparition immédiate des manifestations de purpura bullo-nécrotique qui s'améliorera progressivement.

Cette observation met donc en cause un antivitamine K dans le déclenchement d'un phénomène nécrotique.

Selon un de nos correspondants ces accidents s'observeraient surtout avec les anticoagulants prescrits par voie sous cutanée, (type Calciparine) quand on en n'a pas l'habitude.

En fait ils semblent rares.

Beaucoup plus fréquents sont les accidents observés à la suite d'associations malheureuses. Ils feront l'objet d'un troisième paragraphe.

III - LES ACCIDENTS D'ASSOCIATION

Leur fréquence tient au fait que les sujets âgés sont

amenés à prendre souvent plusieurs médications à la fois. Il convient à ce sujet de distinguer deux types de médicaments :

- ceux qui potentialisent l'action des anticoagulants et alors les doses normales deviennent excessives,

- ceux qui à l'inverse inhibent les anticoagulants et à l'arrêt de l'inhibiteur la dose d'anticoagulant jusque là adéquate devient excessive.

Tout ceci n'a rien de spécial au sujet âgé, mais c'est tout de même lui qui est le plus grand consommateur de médicaments. Nous retirons ici une liste non exhaustive de ces médicaments.

I° : Medicaments qui potentialisent l'effet des anticoagulants

- l'Aspirine et tous les dérivés salicylés ainsi que la Phénylbutazone

- certains hypocholestérolémiants potentialisent les antivitamines K : chlofibrate, Lipavlon, Athérolip.

- certains dérivés hormonaux : Nor Ethandrolone (Nivelar, Solevar)

- Methandrostérolone (Dianabol) Thyroxine et D. Thyroxine

- Benzodiarone (Amplivix)

- Guinidine et ses dérivés, souvent employés en cas de troubles du rythme chez le cardiaque donc aux anticoagulants

- tout ce qui modifie la flore intestinale ou accélère le transit peut gêner l'absorption de la vitamine K (certains antibiotiques Tetracycline, Néomycine), les laxatifs.

2° : Médicaments qui réduisent l'effet des anticoagulants

- les diurétiques qui augmentent l'élimination des antivitamines K circulants

- les digitaliques

- les barbituriques et certains tranquilisants ou neuroleptiques : Méprobamate (Equanil), Halopéridol.

S'il faut insister sur l'importance de cette source d'incidents des anticoagulants, c'est que comme nous l'avons dit, la rpise d'une autre thérapeutique est fréquente, et que chez les sujets âgés une insuffisance rénale, cardiaque, une malformation peuvent majorer l'effet des anticoagulants.

A ce sujet, WELCH a pratiqué une expérimentation sur l'association Dicoumarol-Phénobarbital qu'il est intéressant de rappeler ici.

Il a constaté que chez des chiens recevant cet anticoagulant à la dose de I mg par Kg pendant une quarantaine de jours, l'administration de IO mg par KG de Phénobarbital quotidien faisait remonter le taux de prothrombine à la normale. Même en multipliant par sept la dose d'anticoagulant, les taux de prothrombine et de Dicoumarol n'étaient que légèrement modifiés. En revanche, l'arrêt du Phénobarbital au bout de I5 jours de traitement était suivi d'hémorragies sévères montrant bien que ce médicament avait accéléré le catabolisme du Dicoumarol.

L'association de Phénylbutazone ou de Tolbulanide augmente puis diminue l'efficacité de l'anticoagulant. Il semblerait qu'il agissent d'abord en modifiant les liaisons du Dicoumarol avec les protéines sériques, jusqu'en accélérant son métabolisme. Il est donc capital, conclue-t-il, de modifier la thérapeutique anticoagulante suivant les associations médicamenteuses.

Cette notion est reprise par les médecins praticiens de notre enquête puisque dans I8 cas sur 22 ils adoptent les doses d'anticoagulants aux prescriptions associées.

CONDUITE GENERALE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT CHEZ LE SUJET AGE

Au terme de cette analyse il nous est maintenant possible de tracer les grands traits des particularités du traitement anticoagulant dans son aplication au sujet âgé.

Il semble bien que les avantages de ce traitement chez le sujet âgé l'emportent de beaucoup sur les inconvénients, mais ce qui est certain c'est que ce traitement présente quelques particularités dans ses risques, dans ses indications dans sa technique et dans sa surveillance.

I° : LES RISQUES

Nous ne ferons ici que rappeler la fréquence des complications hémorragiques en rapport soit avec

- une carence en vitamine K,
- une altération des fonctions hépatiques,

et traduisent le plus souvent l'existence fréquent d'une lésion organique sous jacente.

Le problème des associations médicamenteuses pouvant soit potentiolisé, soit inhibé l'effet des anticoagulants ce d'autant plus qu'existe une insuffisance cardiaque ou rénale.

Nous signalerons ici un élément important intervenant dans la prescription anticoagulante : l'état psychologique du sujet.

Cette notion n'intervient pas à l'hôpital, mais pour les traitements prolongés que l'on fait en ville, il faut la coopération du malade pour la prise régulière du traitement, sa surveillance.

Dans ce cas il vaut mieux ne pas faire de traitement anticoagulant prolongé, que de le faire dans de mauvaises conditions car il devient inefficace et dangereux. D'autant que l'efficacité du traitement à long terme n'est pas toujours évidente en dehors du fait qu'il tranquilise le malade (cf observation n° 4)

DRI insiste sur ce fait en déclarant que pour qu'un traitement anticoagulant soit valable chez le sujet âgé il importe que le malade soit disposé à coopérer avec son médecin, et à suivre les indications concernant la surveillance du laboratoire.

Et THIBAULT ajoute dans ce sens : "Parmi les fautes les plus courantes, on signale l'inconscience du malade pour un contrôle biologique régulier, les variations de son mode de vie, particulièrement durant les jours fériés, la prise inopportune du fait de l'ignorance du malade de médicaments susceptibles de diminuer ou d'augmenter l'action des antivitamines K".

2° : LES INDICATIONS

Nous les avons déjà anvisagées, et nous nous bornerons ici à les rappeler :

- maladie thrombo-embolique en raison du rôle préventif des anticoagulants.
- insuffisance cardiaque.
- thrombose artérielle : artérite
  infarctus.

3° : CONDUITE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT CHEZ LE SUJET AGE :

Plusieurs conduites peuvent être adoptées. Nous rapporterons ici la méthode pratiquée dans le service.

Lorsqu'on démarre un traitement anticoagulant d'urgence c'est à l'Héparine que l'on s'adresse ; parfois ce sera le seul anticoagulant utilisé, lorsque le traitement est de courte durée. Parfois le relai sera pris par les antivitamines K.

Actuellement, lorsqu'on utilise l'Héparine, on préfère comme forme d'administration de ce produit l'héparinate de calcium, calciparine. Elle se présente sous forme d'ampoules

de I ml contenant 25 000 ui d'héparine que l'on fait en injections sous cutanées dans la paroi abdominale au voisinage de la crête iliaque.

La dose de la première injection est chez l'adulte de I/IO de ml pour IO kgs de poids;chez le vieillard elle est beaucoup plus faible, et la première injection est en général de I/IO à I/20 de ml au total sans tenir compte du poids. La surveillance est assurée par le temps de Howell, exigé une fois et demi celui du témoin, comme nous l'avons déjà dit.

Le traitement par la calciparine peut être prolongé assez longtemps : une semaine ou même davantage. Si le traitement anticoagulant doit être prolongé, on passe aux antivitamines K, mais on ne fait pas de traitement mixte.

Il existe cependant un court chevauchement des deux anticoagulants dont la durée dépend de la rapidité d'action de l'antivitamine K choisi (Pindione et Sintromexane de préférence).

La dose habituelle de départ est de l'ordre du comprimé, la surveillance étant effectuée sur le temps de Quick, les taux recherchés étant compris entre 25 et 35 p IOO.

L'arrêt du traitement est un problème difficile dans certaines conditions. Dans tous les cas cet arrêt doit être progressif et non brutal sous peine de courir le risque d'accidents liés au rebond et pour cette raison l'arrêt doit être étalé. C'est ce que font 2I des 22 médecins interrogés dans notre enquête, soit 96 % d'entre eux.

En prenant au cours de cette conduite thérapeutique ces précautions, en sachant utiliser les anticoagulants à faible dose, en ne les utilisant que lorsqu'il n'existe pas une contre-indication formelle : lésion digestive ou accident cérébral récent,,les anticoagulants peuvent être utilisés chez le sujet âgé. Les bénéfices de ce traitement sont bien supérieurs aux risques qu'il peut faire courir.

Cependant il demande une surveillance clinique et biologique attentive et par conséquent ses risques ne sont pas les mêmes chez le sujet hospitalisé et chez le patient ambulatoire, chez le sujet adulte quant à l'état intellectuel et chez celui où les facultés sont amoindries.

CONCLUSION

Cette enquête effectuée auprès de sept centres de gériatrie de province nous a permis d'apprécier par l'intermédiaire de questionnaires adressés aux médecins praticiens exerçant à proximité de nos hôpitaux, l'attitude adoptée par ceux-ci vis-à-vis du traitement anticoagulant chez le sujet âgé. Le dépouillement des 22 réponses véritablement analysables nous amène aux conclusions suivantes, reflétant l'opinion des médecins généralistes consultés.

Pour eux la prescription d'anticoagulants chez le sujet âgé doit reposer sur :

- des indications judicieuses : l'unanimité est faite à ce sujet en ce qui concerne la maladie thrombo-embolique, la phlébite, la prévention : les traitements de courte durée pour toute affection (réduction de troubles du rythme), tout allitement susceptible d'entraîner une embolie ; beaucoup plus discutés sont kes accidents vasculaires cérébraux.

- une connaissance parfaite des contre-indications, qu'elles soient :

+ d'ordre général : âge avancé
hypertension artérielle

+ d'ordre local : tare viscérale à type d'ulcère, d'insuffisance hépatocellulaire

+ d'ordre thérapeutique en raison des associations médicamenteuses dangeureuses.

- une surveillance biologique répétée, stricte et adaptée à chaque type de médicaments anticoagulants. En ville, elle repose le plus souvent sur le contrôle répété du temps de Quick.

- une excellente coopération du médecin et de son patient ce qui dans notre enquête a été considéré sous l'angle de la difficulté individuelle de surveillance de chaque malade. Le patient devant être mis au courant des servitudes inhérentes à la médication anticoagulante, le praticien ne doit jamais se borner à délivrer une simple prescription, mais il doit suivre son malade, l'éduquer, en un mot remplir son rôle de médecin généraliste.

Ces conditions étant remplies, cette statistique nous montre qu'il y a moins d'accidents dus aux anticoagulants chez le sujet âgé qu'on ne pouvait le croire au début.

BIBLIOGRAPHIE

AUDIER - Au sujet de la surveillance du traitement anticoagulant en pratique médicale
Semaine thérapeutique 43-37-9janvier I967

AUDIER METAL - Est-il nécessaire de poursuivre un traitement anticoagulant sur une longue période ? Ses dangers.
Bull Ac. Nat. Med (Paris) I53 : 374-9. I969

BEAUMONT (SL) - Les anticoagulants
Rev. Prat. I960 II. II47. II58

BEAUMONT (JL) et BEAUMONT (V) - le sulfate de Dexliane. Son action anticoagulante clinique et biologique.
Le sang I957 I - 6I - 77

CAVIER (R) - les modificateurs de la coagulation sanguine. Coagulants et anticoagulants
Prod. Pharm. I954 - 9-355 - 34I - 398 - 402

CAVIEZEL O. - Thérapeutique ambulatoire avec les antivitamines K Thérapeutique anticoagulante au long cours avec les antivitamines K.
Angéiologie I9 : 37 - 43 Sept-oct I967

DRY J - Les traitements anticoagulants chez les sujets âgés
Maroc Med. 48 : 386 - 9 juin I968

FAVRE GILLY J. et THOUVEREZ (JF) - les accidents hémorragiques des traitements anticoagulants (àpropos de 32 observations)
Rev. Lyon Med. I956 : 5 - I8I - I92

FURKEL (MJ) - Vitamine KI and the vitamine K analogs.
Clin. Pharmacol Therap. I96I 2 - 794

HACHEN MJ - Thérapeutique anticoagulante et accidents hémorragiques.
Rev. Med. Suisse Rom. 88 : 406 - I2 juin I968

HAMBLIN TJ - The problems of anticoagulant control : Drug interactions.
Bristol Med Cli. J 85 : IOI - 4 oct I970

HARDY METAL - Hémorragies digestives causées par les anticoagulants
Arch. Franc. Mal. App. Dig. 60 : 78 - 80 janv fev I97I

INGMAN (GIC) - Anticoagulant therapy.
Pharmacol Rev I96I-I3-279

KAHN JP etal - Etude statistique appliquée aux investigations en coagulation sanguine.
Arch. int. Pharmacodyn. I73 485 90 juin I968

KOLLER F - Should anticoagulants still be prescrived ?
Rev. Med Liege 26 : 365 - 70 I june I97I

JAMA - Anticoagulant therapy after acute myocardial infarction. Relation of therapeutic benefit to patient's age, sex and seventy of infarction.
222 54I 8 30 oct I972

LAROCHE mc Table ronde - Avantages et inconvénients du traitement anticoagulant
Cah. Coll. Med Hop. Paris 9 : 867 - 82 sept 68

LARCAN BERTRAND RICHON CALAMAI - Accident cutané nécrotico-bulleux dus aux antivitamines K
Presse Med. 22 mai I968

LEHODIN et T. DASS - Anals of surgery
I969 I70 N°5 848 - 85I

LEHOUSSE JC - Thérapeutique anticoagulante en milieu rural
Thèse Paris I957 N° 572

LEDUC G ETAL - Hématome intestinal intramural dû à l'administration d'anticoagulants
Union Med Car 98 : I32I - 4 Août 69

LEYMARIOS J - Hémorragies de l'appareil digestif sous thérapeutique anticoagulante.
Ulcus gastro-duodénaux et thérapeutique anticoagulante.
Angéiologie I9 : 67 7I sept oct 67

MASCART PETAL - Contrôle d'un traitement anticoagulant au long terme avec les antivitamines K
Angéiologie I9 : 45 - 8 sept oct 67

NOUREN PETAL - Place des anticoagulants dans le traitement de l'athériosclérose cérébrale
Marseille Med I02 : 45I - 4 I965

MEUTZER C - Ressemblance clinique et action synergique des molécules organiques
Actual Pharmacol I949 2 I59 - I78
Masson et Cie Paris

PRAS - Les risques des traitements anticoagulants
Cah Anesthésiol I9 : 225 à 7 Mars 7I

ROTMAN METAL - Les hémorragies intracraniennes Complication du traitement anticoagulant
Praxis 60 - 459 - 64 I3 avril 7I

RAUTUREAU - Le foie et les médicaments
Le parf du Prat 96 I5 janv I973

SERRADIMIGNI - Hémorragies causées par les anticoagulants
Mars Med I06 : I04I - 4 I969

SERRADIMIGNI METAL - Temps de saignement dans un traitement anticoagulant au long cours
Angéiol I9 : 49 52 sept oct 67

THIBAULT - Actualité de la thérapeutique anticoagulante
Pres Med I7 I70 n°3 - I27 28

THIBAULT - Dicoumarol et associations médicamenteuses
Pres Med 4 - 4 - I970 n° I7 - 786

THIBAULT - Deux cas d'hémorragies intracrâniennes survenues au cours des traitements anticoagulants
Pres Med 6 av 68 p 8II

THIBAULT - Survie après hématome bilatéral des surrénales lors d'un traitement anticoagulant
Pres Med 22 6 68 n° 27 I348

THIBAULT - Les accidents hémorragiques dus à l'ester éthylique de l'acide oxycoumarinyl acétique
Pres Med 4 oct 69 n° 4I I432